

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

①⑥

(11)Publication number : 2002-065808

(43)Date of publication of application : 05.03.2002

(51)Int.Cl.

A61J 1/00

A61J 1/10

B65D 81/26

(21)Application number : 2000-260182

(71)Applicant : NISSHIN SEYAKU KK

(22)Date of filing : 30.08.2000

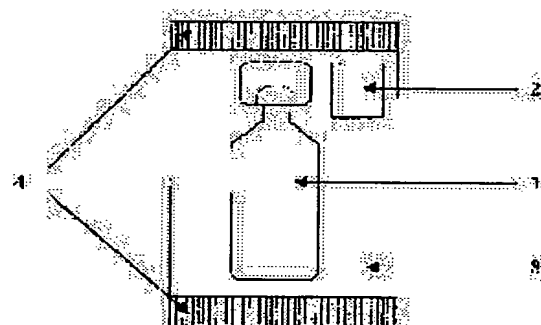
(72)Inventor : TODA NORIO

(54) PACKAGE FOR STABLY PRESERVING PLASTIC VESSEL HOLDING MEDICAL SOLUTION CONTAINING AMINO ACID

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To seal a medical solution containing amino acids which undergoes oxidation decomposition into a blowing-filled and sealed medical plastic bottle and to pack the bottle in a gas-impermeable packing material to obtain a package with a free-oxygen scavenger stored in a space between the vessel and the packing material.

SOLUTION: When a glass ampoule or vial is used as a vessel for the medical solution, the fear of glass fragments getting into the medical solution or injuring fingers when the vessel is opened is eliminated and disposal of a used vessel is facilitated. Since a heat sterilization process is not required as is necessary for other plastic bag packages for transfusion, the addition of a stabilizer to the medical solution and resulting troubles can be avoided. Conventionally, a solution containing amino acids is unstable in its quality and cannot be supplied to the market unless contained in glass ampoules, but the stability of the vessel can be maintained over a long period by sealing and packing the container by use of a gas-impermeable barrier film with the free-oxygen scavenger sealed in the package.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 13.09.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 26.08.2003

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.**** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] The amino acid content drug solution package object characterized by putting the amino acid content drug solution which receives oxidization decomposition into a medical-application plastic envelope, sealing it, packing this container by gas nontransparent nature wrapping, and giving anoxia ambient atmosphere means forming to the space of the above-mentioned perimeter of a medical-application plastic envelope in the package inside of the body concerned [claim 2] The package object according to claim 1 which is the container produced with the blow philharmonic seal whose medical-application plastic envelope is an aseptic system [claim 3] The package object according to claim 1 whose oxygen transmittance of gas nontransparent nature wrapping is 0 - 3 cc/m2 and day-atm (25 degrees C, 50%R.H.) [claim 4] The package object according to claim 1 which anoxia ambient atmosphere means forming is a deoxidant, and arranges this to the package inside of the body [claim 5] The package object according to claim 1 whose amino acid components of an amino acid content drug solution are L-cystine and aminoacetic acid

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.**** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to the package object which simplified the dissolution / preparation approach of the drug solution containing the L-cysteine in the case of using a medical-application plastic envelope, aminoacetic acid, and glycyrrhizin ammonium salt, and enabled prolonged preservation of the drug solution concerned.

[0002]

[Description of the Prior Art] From the former, the amino acid content drug solution containing L-cysteine, aminoacetic acid, and glycyrrhizin ammonium salt is widely used for the therapy of the improvement of the abnormalities in a liver function in chronic liver disease, the eczema, dermatitis, urticaria, the skin itch, etc., etc. as an antiallergic liver disease therapy agent. And generally glass ampul and a glass vial bottle are filled up with this thing, and it is marketed.

[0003] Since ampul and a vial bottle are glass containers, it is easy to damage them to a heavy top, and at the time of opening of glass ampoule etc., when their mixing and finger to the drug solution of a glass detailed piece may be hurt and alkali is included in a drug solution, we are anxious about generating of a glass flake. There was a fault of furthermore taking time and effort also in abolition processing of a used container. As solution of this trouble, as compared with a glass container, it is lightweight, and the plastic envelope of medical application without fear of breakage is proposed, a product handling-comes to be easy and the incineration disposal after an activity also becomes easy.

[0004] By the way, generally, when the thing unstable with time was known by the effect of heat, light, oxygen, etc. and an amino acid solution was an amino acid infusion solution, since it was antioxidizing, various devices and efforts were made. Addition of the anti-oxidant to a drug solution also carried in the problem as it is as producing precipitate **** [, and]. [resulting in the side effect called the bronchospasm and anaphylactic shock] [generating a nasty smell at the process of sterilization by heat] In order to avoid such a problem, when the amino acid component itself is specified finely, it avoids the cysteine as a drug solution component also in the case of arrangement to the package inside of the body of a deoxidant or (JP,7-89856,A) and a cysteine are included, there are some which arrange a hydrogen-sulfide adsorbent to the package inside of the body with a deoxidant (JP,7-61925,A). Decomposition is promoted under existence of oxygen and especially L-cysteine causes content lowering remarkably by oxidation reaction. However, when using the solution concerned for the medical object, the dissolved oxygen in a drug solution can be removed and stability can be held in the long run by avoiding contact into oxygen if possible by being filled up in the glass container of gas nontransparent nature which was described above, and permuting the space part in a glass container with inert gas, such as nitrogen.

[0005] On the other hand, since it has high gas permeability, if it is filled up in this container, even if the container made from a medical plastic adopted in recent years permutes the space part in a container with inert gas, it will penetrate a vessel wall easily and will be emitted outside. Moreover, the solution concerned will be exposed from external oxygen advancing into a container similarly to the bottom of oxygen. Consequently, a decomposition reaction will advance and, as for the solution concerned, deterioration of the solution concerned will take place. Therefore, although the usefulness of the gestalt of the container made from a medical plastic of the solution concerned is high, it is

difficult to hold stability and needs various cures by containing amino acid.

[0006] As mentioned above, the actual condition was being able to save at stability the solution concerned which contains L-cysteine, aminoacetic acid, and glycyrrhizic acid ammonium salt until now only with a glass container for a long period of time, and being unable to put in practical use by the ability saving only a short period of time extremely to it being impossible and generally other drugs having a shelf-life of about three years with the gestalt of the container made from a medical plastic.

[0007]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] However, even if it is difficult to hold the stability in the gestalt of the container made from a medical plastic of the solution concerned What performed actuation of removing the dissolved oxygen in a solution in the phase of the dissolution and preparation of the solution concerned After it fills up the container made from a medical plastic and inert gas permutes the space part in a container, Preservation is promptly made possible after holding in the package object of gas nontransparent nature for a long period of time at stability by removing the oxygen of a vacuum packaging or the package inside of the body for the package inside of the body, without sealing and requiring a subsequent heat sterilization process.

[0008]

[Means for Solving the Problem] If a system like the blow philharmonic seal in which aseptic is possible is chosen even if it is amino acid content drug solutions, such as L-cysteine, as a result of inquiring wholeheartedly that the above-mentioned technical problem should be solved according to this invention An after treatment heat sterilization process is not required. Selection of the additive for antioxidizing, By arranging the deoxidant which selects the package object of suitable gas nontransparent nature, and forms required sufficient anoxia condition to the building envelope of the package object concerned, without troubling for a limit of existence of the class of content amino acid and a sulfite etc. Without requiring the special equipment for vacuum-packing clearance of the dissolved oxygen at the time of the dissolution and adjustment, and the space part in a container in a permuting-with inert gas list, it finds out that the package object stabilized for a long period of time is acquired, and comes to complete this invention based on this knowledge.

[0009] According to this invention, the oxygen of the space part in which the oxygen in the air which exists between the container made from a medical plastic and a gas nontransparent nature package object exists subsequently to in the container concerned in an operation of the deoxidizer enclosed with the package inside of the body of gas nontransparent nature is absorbed. Thereby, it can cheat out of the storage condition of the container made from a medical plastic as a parenchyma top anoxia condition, it can prevent deterioration of the drug solution concerned, and the prolonged preservation of it is attained. In addition, the usual oxygen detection agent (what is identified by change of a color besides an age loess eye) may be arranged to the package inside of the body with a deoxidant as detection when oxygen existence occurs by a very small pinhole etc. in the package inside of the body in the handling under a negotiation or preservation inventory.

[0010]

* NOTICES *

JP0 and NCIP1 are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.**** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

DESCRIPTION OF DRAWINGS

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] The front view of the gas nontransparent nature package object which applied the deoxidant of reference—this invention

[Description of Notations]

1 Container made from Medical Plastic of Amino Acid Content Drug Solution

2 Deoxidant

3 Gas Nontransparent Nature Package Object

4 Seal Section

[Translation done.]

* NOTICES *

JP0 and NCIP1 are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

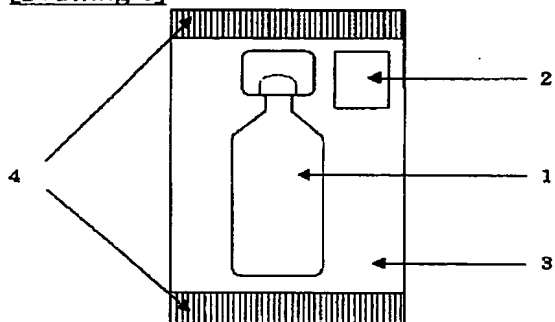
1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.**** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

DRAWINGS

[Drawing 1]



[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2002-65808
(P2002-65808A)

(43) 公開日 平成14年3月5日(2002.3.5)

| (51) Int.Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | テマコード(参考) |
|---------------------------|-------|---------------|-----------------|
| A 6 1 J 1/00 | 3 5 3 | A 6 1 J 1/00 | 3 5 3 3 E 0 6 7 |
| 1/10 | | B 6 5 D 81/26 | R |
| B 6 5 D 81/26 | | A 6 1 J 1/00 | 3 3 3 A |

審査請求 有 請求項の数 5 O L (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願2000-260182(P2000-260182)

(22) 出願日 平成12年8月30日(2000.8.30)

(71) 出願人 398058382

日新製薬株式会社

山形県天童市大字清池字藤段1331番地

(72) 発明者 遠田 則夫

山形県天童市大字清池字藤段1331番地 日
新製薬株式会社内

Fターム(参考) 3E067 AA03 AB81 AB99 BB14A

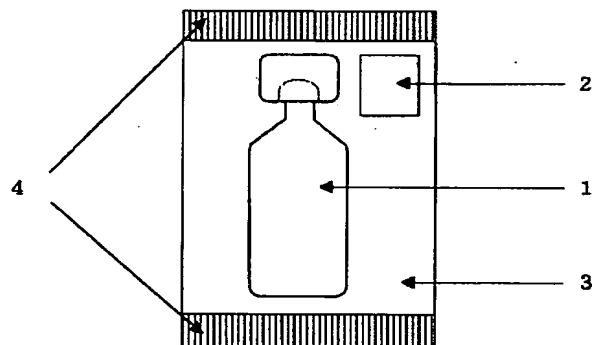
CA04 EE25 FB12 GD10

(54) 【発明の名称】 アミノ酸含有薬液入りプラスチック容器の安定な保存用包装体

(57) 【要約】 (修正有)

【解決手段】 酸化分解を受けるアミノ酸含有薬液をブローフィルシールの医療用プラスチックボトルに入れ密封し、これをガス非透過性包装材料で包装し当該包装体内における容器と包装材との空間部に脱酸素剤を収納する包装体とする。

【効果】 ガラス製アンプルやバイアル瓶を薬液容器とする場合の開封時のガラス微細片の薬液への混入、手指を傷めるおそれを無くし、使用済みの容器の廃棄処理も容易にした。他の輸液プラスチックバッグ包装の場合のような加熱滅菌処理を要しないため薬液への安定剤の添加や、これに伴う諸々の弊害をさけることが出来る。また、従来であればアミノ酸含有液の品質安定性が悪くガラスアンプルの形態以外は市場に供給できないものであったが、ガス非透過性のバリア性フィルムを用い脱酸素剤を挿入して密封包装することにより長期にわたり安定性を保持することが可能となった。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】 酸化分解を受けるアミノ酸含有薬液を医療用プラスチック容器に入れ密封し、この容器をガス非透過性包装材料で包装し、当該包装体内における上記医療用プラスチック容器周囲の空間に対し、無酸素雰囲気形成手段を施すことを特徴とするアミノ酸含有薬液包装体

【請求項 2】 医療用プラスチック容器が無菌充填システムであるブローフィルシールで生産された容器である請求項 1 記載の包装体

【請求項 3】 ガス非透過性包装材料の酸素透過度が $0 \sim 3 \text{ cc/m}^2 \cdot \text{day} \cdot \text{atm}$ (25°C 、 $50\% \text{ R.H.}$) である請求項 1 記載の包装体

【請求項 4】 無酸素雰囲気形成手段が脱酸素剤であって、これを包装体内に配置する請求項 1 記載の包装体

【請求項 5】 アミノ酸含有薬液のアミノ酸成分が L-システイン、アミノ酢酸である請求項 1 記載の包装体

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、医療用プラスチック容器を用いる場合の L-システイン、アミノ酢酸、グリチルリチンアンモニウム塩を含有する薬液の溶解・調製方法を簡易化し、かつ当該薬液の長期間の保存を可能にした包装体に関する。

【0002】

【従来の技術】 従来から、L-システイン、アミノ酢酸、グリチルリチンアンモニウム塩を含むアミノ酸含有薬液は、抗アレルギー性肝疾患治療剤として、慢性肝疾患における肝機能異常の改善や、湿疹、皮膚炎、蕁麻疹、皮膚掻痒症などの治療に広く用いられている。そして、このものは一般にガラス製のアンプルやバイアル瓶に充填されて市販されている。

【0003】 アンプルやバイアル瓶はガラス製容器であるために重い上に破損しやすく、ガラス製アンプルの開封時などは、ガラス微細片の薬液への混入や手指を傷めることがあり、薬液にアルカリを含む場合、ガラスフレークの発生が懸念される。さらには使用済み容器の廃棄処理においても手間がかかるという欠点があった。かかる問題点の解決法として、ガラス製容器に比して軽量で破損の恐れがない医療用のプラスチック容器が提案され、製品が取扱いやすくなり、使用後の焼却処分も容易となるものである。

【0004】 ところで、一般的にアミノ酸溶液は熱、光、酸素等の影響により経時的に不安定であることが知られており、アミノ酸輸液の場合、酸化防止のため種々の工夫や努力がなされた。薬液への抗酸化剤の添加は気管支痙攣やアナフィラキシーショックと言った副作用に至ったり、加熱滅菌の工程で異臭を発生させたり、沈殿を生じたりと問題も持ち込んだ。この様な問題を避けるためアミノ酸成分そのものを細かく規定し、脱酸素剤の

包装体内への配置の場合でも薬液成分としてのシステインをさけたり（特開平 7-89856）、システインを含む場合は、硫化水素吸着剤を脱酸素剤とともに包装体内に配置するものがある（特開平 7-61925）。特に L-システインは酸素の存在下で分解が促進され、酸化反応により著しく含量低下を来す。しかしながら、当該溶液を医療目的で使用する場合は、薬液中の溶存酸素を除去し、前記したようなガス非透過性のガラス製容器内に充填し、かつガラス製容器内の空間部分を窒素などの不活性ガスで置換することにより、酸素との接触をできる限り回避することで長期的に安定性を保持することができるものである。

【0005】 これに対し、近年採用された医療用プラスチック製容器は、高いガス透過性を有するため、この容器内に充填すると、容器内の空間部分を不活性ガスで置換しても、容易に容器壁を透過して外部に放出される。また、同じ様に外部の酸素が容器内に進入することにより、当該溶液は酸素下にさらされることになる。その結果、当該溶液は分解反応が進行し、当該溶液の変質が起こることになる。従って、当該溶液の医療用プラスチック製容器の形態は、有用性の高いものであるが、安定性を保持することが困難であり、アミノ酸を含有することにより、種々の対策を必要とする。

【0006】 以上のように、これまでは L-システイン、アミノ酢酸及びグリチルリチン酸アンモニウム塩を含む当該溶液をガラス製容器でしか長期間安定に保存することができなく、医療用プラスチック製容器の形態では不可能であり、他の医薬品が一般的に 3 年程度の有効期間を有するのに対し、極めて短期間しか保存できなく、実用化できないのが現状だったのである。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、当該溶液の医療用プラスチック製容器の形態での安定性を保持することが困難であっても、当該溶液の溶解・調製の段階で溶液中の溶存酸素を除去する操作を行ったものを、医療用プラスチック製容器に充填し、容器内の空間部分を不活性ガスで置換した後、密封し、その後の加熱滅菌工程を要することなく直ちにガス非透過性の包装体に収容後、包装体内を真空包装又は包装体内の酸素を除去することにより、長期間安定に保存を可能とするものである。

【0008】

【課題を解決するための手段】 本発明によれば、上記課題を解決すべく鋭意研究した結果、L-システインなどのアミノ酸含有薬液であっても無菌充填可能なブローフィルシールの様なシステムを選べば、後処理的な加熱殺菌工程を要せず、酸化防止のための添加剤の選択や、含有アミノ酸の種類、亜硫酸塩の存在等の制限に煩わされることなく、また、適切なガス非透過性の包装体を選定し、当該包装体の内部空間に対し必要十分な無酸素状態

を形成する脱酸素剤を配置することで、溶解・調整時の溶存酸素の除去、容器内の空間部分を不活性ガスで置換を行うこと並びに真空包装するための特別な装置を要することなく、長期間安定した包装体が得られることを見だし、この知見に基づき本発明を完成するに至ったものである。

【0009】本発明によれば、ガス非透過性の包装体内に封入された脱酸素剤の作用で、医療用プラスチック製容器とガス非透過性包装体の間に存在する空気中の酸素が、次いで当該容器内に存在する空間部分の酸素が吸収される。これにより、医療用プラスチック製容器の保管状態は、実質上無酸素状態とせしめることができ、当該薬液の変質を防止でき、長期間の保存が可能となったものである。なお、流通や保存在庫中の取り扱いで包装体内に微小ピンホールなどにより酸素存在が発生した場合の検知として、通常の酸素検知剤（エージレス・アイ他、色の変化で識別するもの）を脱酸素剤とともに包装体内に配置しても良い。

【0010】本発明に使用されるアミノ酸含有薬液とは、特にＬ－システインである。この化合物を含有する薬液の化合物濃度は、用途・用法により適宜求められ、また、他の電解質や薬剤を配合してもよい。当該薬液を密封するための医療用プラスチック製容器の材質は、医薬品収納用という性格から安全性が高いものであって、かつ、液体を通さないガス透過性の容器であれば特に制限はないが、好ましくは、一般にポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニルなどの熱可塑性合成樹脂である。

【0011】かかる医療用プラスチック製容器を包み込むためのガス非透過性の包装体は、ガスバリアー特性を示し、かつ液体非透過性であれば、いずれのものでもよい。例えば、内層／低密度ポリエチレン、中間層／エチレン・ビニルアルコール共重合体および外層／ナイロンからなる積層体が包含されたものや、また内層／低密度ポリエチレン、中間層／ナイロンおよび外層／酸化珪素蒸着ポリエステルからなる積層体が包含されたもので、内容物の確認ができる程度の透明性を有することが望ましいが、積層体フィルムはアルミ箔やアルミ蒸着フィルムをコートされたものでも良い。

【0012】次に、本発明に用いられる脱酸素剤は、包装体の内部空間の酸素を速やかに吸収し除去するもので、かつ酸素吸収量が多いものが好ましい。当該脱酸素剤には、例えば当該主成分として、アスコルビン酸又はエリスロビン酸およびそれらの塩などの還元性の多価アルコール類、鉄粉又は亜硫酸塩第一鉄塩などの無機塩類を含み、任意の触媒を含むものが包含される。

【0013】市販のものとして、エージレスＺ（登録商標）（三菱瓦斯化学（株）製）などが挙げられ、エー

レスＺを用いた場合、当該脱酸素剤の吸収量は、例えば当該空間内の空気量 100 mL あたりの酸素量としては 20 mL 以上である。

【0014】つぎに、実施例、比較例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、これらに限定されるものではない。

【0015】

【実施例 1】グリチルリチンアンモニウム塩 204 g、アミノ酢酸 2000 g および Ｌ－システイン 77 g を溶解して 100 L とし、メンブランフィルターでろ過した。ろ液を内容量 20 mL のポリエチレン製注射剤容器に充填（無菌充填システムであるブローフィルシール機：u. s. Automatic Liquid Packaging 社製）し、容器内の空間部分を窒素で置換し、密封した後、このプラスチック容器を内層／低密度ポリエチレン、中間層／エチレン・ビニルアルコール共重合体、外層／ナイロンの積層体からなるガス非透過性包装体内に脱酸素剤「エージレスＺ（登録商標）」三菱瓦斯化学（株）製とともに収納し、密封した。

【0016】

【実施例 2】ガス非透過性包装体である内層／低密度ポリエチレン、中間層／エチレン・ビニルアルコール共重合体、外層／ナイロンを除き、実施例 1 と同様にして、内層／低密度ポリエチレン、中間層／ナイロン、外層／酸化珪素蒸着ポリエステル積層体からなる包装体を製造した。

【0017】

【比較例 1】ガス非透過性包装体である内層／低密度ポリエチレン、中間層／エチレン・ビニルアルコール共重合体、外層／ナイロン及び内層／低密度ポリエチレン、中間層／ナイロン、外層／酸化珪素蒸着ポリエステルの積層体で包装する点を除き、実施例 1 と同様にして製造した。

【0018】

【比較例 2】グリチルリチンアンモニウム塩 204 g、アミノ酢酸 2000 g および Ｌ－システイン 77 g を溶解して 100 L とし、メンブランフィルターでろ過した。ろ液を内容量 20 mL のガラスアンプル（通常アンプル充填操作）に分注し、容器内の空間部分を窒素で置換し、密封した後、加熱滅菌を行った。

【0019】

【定量試験】以上のようにして得られた包装体を種種の条件下で保存した後、含有量の変動を調べる目的で、Ｌ－システインの定量試験を行った。製造直後の値を 100.0 % として、経日数における含有量の結果を表 1 に示す。

【0020】

【表 1】

10

20

30

40

| | 製造直後 | 室温保存 2週間 | 室温保存4週 間 | 40℃ 4週間 |
|------|-------|-------------|-------------|------------|
| 実施例1 | 100.0 | 99.2 | 99.7 | 98.0 |
| 実施例2 | 100.0 | 99.5 | 98.5 | 98.0 |
| 比較例1 | 100.0 | 61.7 | — | — |
| 比較例2 | 100.0 | 94.1 | 95.3 | 94.5 |

【0021】表1の結果によれば、包装体内の薬物含有量に関し、本発明の包装体であるガス非透過性の積層体と脱酸素剤使用の実施例1、2が従来法である比較例1及び比較例2のガラスアンプル使用の結果と比較して、大幅に改善され、本発明である安定な保存用包装体として有効であることが証明された。

【0022】

【発明の効果】以上の説明から明らかなように、本発明によれば、L-システインなどのアミノ酸を含有する薬液を通常ガラスアンプルと同様にして医療用プラスチック製容器の形態で長期にわたり安定に保存することは不可能であったが、ガス非透過性の積層体と共に脱酸素剤を収納し、密封することにより、長期間にわたる保存に成功することができたのである。

*【0023】また、本発明によれば、医療用プラスチック製容器を用いるので、ガラスアンプルのカット時に発生する薬液へのガラス微細片の混入がなく、かつ、軽量で破損の恐れも少なく、しかもガラス製アンプルの開封時における手指を傷めることがないなど取扱いに便利であるという利点もある。

【図面の簡単な説明】

【図1】 参考的な本発明の脱酸素剤を適用したガス非透過性包装体の正面図

【符号の説明】

- 1 アミノ酸含有薬液の医療用プラスチック製容器
- 2 脱酸素剤
- 3 ガス非透過性包装体
- 4 密封部

【図1】

